

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik  
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin  
Geschf. Direktor: Professor Dr. med. Max Schwab

---

# Biguanide als potentiell toxische Substanzen

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von  
Rita Amft  
aus München

1977



Digitized by the Internet Archive  
in 2026





Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik  
im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin  
Geschf. Direktor: Professor Dr. med. Max Schwab

---

# Biguanide als potentiell toxische Substanzen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde  
an den Medizinischen Fachbereichen  
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rita Amft

aus München

1977

Referent: Professor Dr.med. W. Thimme

Korreferent: Professor Dr.med. H. Kewitz



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche  
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.01.1977

# INHALTSVERZEICHNIS

-----

## Seite

### EINLEITUNG

1

Daten zur Geschichte der Biguanide.

Indikationen und Kontraindikationen der Biguanid- und Sulfonylharnstofftherapie

Nebenwirkungen der Biguanidtherapie

### PATIENTENDARSTELLUNG

4

- 1.1 Zusammenfassung über Entwicklung der Krankheitsbilder der einzelnen Patienten. Schilderung des Verlaufs des stationären Aufenthaltes mit klinischen Daten. Angaben über Genesung oder letalen Ausgang.
- 1.2 Genaue tabellarische Darstellung der hämodynamischen und der Labordaten über jeden der neun Patienten.
- 1.3 Zusammenfassende Darstellung in je einer kurzen Epikrise.

### DISKUSSION

36

- 2.1 Schilderung des Krankheitsbildes der Lactatazidose nach Biguanidtherapie.
- 2.2 Schilderung des Krankheitsbildes der Lactatazidose bei bedrohlichen Infektionen.
- 2.3 Darstellung weiterer Erkrankungen, die eine Lactatazidose zur Folge haben können.
- 2.4 Allgemeine Entstehungsmechanismen einer Lactatazidose.
- 2.5 Pathogenese der Lactatazidose nach Biguanidtherapie mit Erläuterungen anhand einer Abbildung.
- 2.6 Pathogenese der Lactatazidose bei bakteriellen Infektionen.
- 2.7 Vergleiche zwischen den von uns dargestellten neun Patienten und den in der Literatur vorhandenen Krankheitsbeschreibungen.
- 2.8 Therapiehinweise

### ZUSAMMENFASSUNG

52

### LITERATURVERZEICHNIS

54

### LEBENS LAUF



## E I N L E I T U N G

=====

Zu den in der Therapie des Diabetes mellitus häufig verwendeten Substanzen gehören die Pharmaka der Biguanidgruppe. Von der großen Anzahl der synthetisierten Biguanidderivate blieben schließlich drei übrig, die in verstärktem Maß eingesetzt wurden. Es handelt sich um die Substanzen Phenformin, Buformin und Metformin.

Die Geschichte der Biguanide geht zurück bis in das Jahr 1918. Auf dem 2. Internationalen Biguanidsymposium in Aachen gab OBERDISSE (24) einen historischen Rückblick auf die Entwicklung der heute von uns verwendeten Substanzen. Danach wurden nach Entdeckung der blutzuckersenkenden Eigenschaften des Guanidins die substituierten Diguanide als Antidiabetika in die Therapie eingeführt, gerieten jedoch wegen Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen bis zum Jahre 1953 wieder in Vergessenheit.

Zu diesem Zeitpunkt wurde eine Reihe von Biguaniden hergestellt und in den klinischen Gebrauch genommen.

Schon bald nach Einführung in die Klinik wurde auch über auftretende Nebenwirkungen berichtet, zum Beispiel Appetitlosigkeit, Nausea, Erbrechen, Diarrhoen und ähnliches (2, 20, 39). Auch wurden Azidosen, und zwar Milchsäureazidosen, beobachtet, die sich unter der Therapie mit Biguaniden entwickelten (1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 15, 16, 19, 26, 39, 42).

1970 wies OLIVA in seiner Arbeit "Lactic Acidosis" (25) nochmals auf den Zusammenhang von Phenformintherapie und Entwicklung einer Lactatazidose hin.

Seither sind sowohl im internationalen als auch im deutschen Schrifttum eine Reihe von Veröffentlichungen über den Zusammenhang von Lactatazidosen und Biguanidtherapie gemacht worden. Der größte Anteil der Veröffentlichungen entstammt dem englischen und skandinavischen Sprachraum. Erst in jüngerer Zeit wurde auch im deutschen und französischen Sprachraum das Problem der Lactatazidose nach Biguaniden erörtert.

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft veröffentlichte 1971 Richtlinien für die orale Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Biguaniden, in denen die Voraussetzungen, Grenzen und Kontraindikationen der Diabetesbehandlung mit den beiden Substanzgruppen genannt wurden.

Die Indikation zur Biguanidmonotherapie ist die nicht optimale Einstellung des Diabetes mit Diät und Gewichtskontrolle bei leichter Stoffwechselstörung und Fettleibigkeit, weiterhin die Sulfonylharnstoffallergie.

Die Kombinationstherapie Biguanide-Sulfonylharnstoffe sollte bei Versagen der alleinigen Sulfonylharnstofftherapie und bei Insulinallergie oder Insulinresistenz betrieben werden. Biguanide in Kombination mit Insulin sind zu verwenden, wenn Insulininjektionen eingespart werden sollen, was im Falle einer Cerebralsklerose oder sonstigen Behinderung angebracht erscheint. Außerdem ist die Stoffwechselstabilität mit Hypoglykämie neigung bei Insulinmonotherapie eine Indikation zur Kombination mit Biguaniden.

Im Hinblick auf die mögliche Toxizität der Biguanide erscheinen uns besonders die Kontraindikationen der Biguanidtherapie von spezieller Bedeutung. Sowohl bei der Biguanidtherapie als auch bei der Therapie mit Sulfonylharnstoffen finden wir relative und absolute Kontraindikationen. Die relativen Kontraindikationen für die Biguanidtherapie sind interkurrente Belastungen, z.B. Infektionen und Operationen, Niereninsuffizienz und konsumierende Leiden mit starker Inappetenz. Als absolute Kontraindikationen sah die Deutsche Diabetes Gesellschaft das diabetische Koma und die Stoffwechselentgleisung, die Schwangerschaft und die Urämie an. Bei Betrachtung unserer in Klinik und Labor erhaltenen Untersuchungsergebnisse der zu beschreibenden neun Patienten erscheint es jedoch ratsam, die interkurrenten Belastungen - vor allem Infektionen mit gramnegativen Erregern - und die Niereninsuffizienz und außerdem Erkrankungen der Leber zu absoluten Kontraindikationen für die Biguanidtherapie zu zählen, wie dies auch in den Prospekten der pharmazeutischen

Industrie geschieht.

Sinn dieser Mitteilung ist die Aktualisierung des Problems der Nebenwirkungen der Biguanidtherapie und des möglicherweise nachfolgend auftretenden schweren Krankheitsbildes. Regelmäßig werden auch heute noch in den Krankenhäusern Patienten beobachtet, die durch Nichtbeachtung der Kontraindikationen in außerordentlich bedrohliche Situationen geraten sind.

Weiterhin sollen die Bedingungen dargestellt werden, unter denen dieses Krankheitsbild bei unseren neun Patienten und bei den in der Literatur beschriebenen Fällen auftrat. Auch soll auf Ähnlichkeiten zwischen der Lactatazidose nach Biguanidtherapie und anderen Krankheitsbildern hingewiesen werden, denen sich Gedanken zur Pathogenese der Lactatazidose bei verschiedenen Grundkrankheiten anschließen.

Ein weiteres Kapitel sind Hinweise auf Therapiemöglichkeiten.

P A T I E N T E N D A R S T E L L U N G  
=====

Im Folgenden sollen neun Patienten dargestellt werden, die wegen eines Diabetes mellitus mit Biguaniden behandelt wurden. Es entwickelte sich bei diesen Patienten ein bedrohliches Krankheitsbild, das unter anderem durch eine massive Lactatacidose gekennzeichnet war.

1.) St. E., w., 75 Jahre:

Frühere Anamnese: Seit mehreren Jahren Gallenblasenbeschwerden. 1972 wurde ein Diabetes mellitus festgestellt, der zuletzt mit 1 Tbl. Euglucon und 3 Tbl. DB-Retard behandelt wurde.

Jetzige Anamnese: Seit dem Mittag des Aufnahmetages klagte die Patientin über wechselnd starke Schmerzen im rechten Oberbauch. Bei der Röntgenübersichtsaufnahme des Abdomens kollabierte die Patientin und wurde auf die Medizinische Intensivstation des Klinikums Steglitz verlegt.

Aufnahmebefund: RR 60/30 mm Hg, Pulsfrequenz 50/min., somnolent. Haut kühl und trocken, Abdomen weich ohne tastbare Resistenzen. Über beiden Lungenflügeln feinblasige RG.

Verlauf: Intubation, assistierende Beatmung und Gabe von Katecholaminen waren erforderlich. Am 2.2.73 wurde mit der Peritonealdialysebehandlung mit bicarbonathaltiger Flüssigkeit begonnen, die mit insgesamt 140 l bis zum 4.2.73 fortgesetzt wurde. Neben dieser Therapie erfolgte die antibiotische Abdeckung mit Cephalotin, auch erhielt die Patientin Glucose und Insulin. Die Patientin war zwischenzeitlich kurzfristig ansprechbar, es kam dann jedoch zur erneuten Verschlechterung der Bewußtseinslage, weiterhin zu Schnappatmung, lichtstarrten Pupillen und zyanotischer Verfärbung der Extremitäten und des Rumpfes. Die arterielle Hypotension erforderte steigende Dosen von Katecholaminen, es kam zur Reanimation. Die Patientin verstarb am 4.2.73.

Sektionsbefund: Mehrere Konkremente in der Gallenblase und im ektasierten Ductus choledochus. Homolog atrophizierte Nie-

ren mit breiter Rinde (hist. trübe Schwellung, ausgeprägte Nephrocalcinose). Mäßige Lipomatose des Herzens mit multip-  
len subepicardialen Blutungen (Ekchymosen) im Bereich der  
Vorder- und Hinterwand beider Ventrikel, einzelne kleine  
intramyocardiale Blutungen in der linken Kammermuskulatur.  
Lungenemphysem, flächenhafte Pleuraverwachsungen rechts,  
200 ccm Pleuratranssudat links. Chron. schleimig-eitrige  
Bronchitis, starkes alveoläres Lungenödem.

Chron. venöse Blutstauung und Verfettung der Leber, chron.  
venöse Blutstauung in Milz und oberem Gastrointestinaltrakt.  
Hämorrhagische Erosionen und Schleimhautblutungen im Magen  
und oberen Dünndarm. Punktförmige Hämorrhagien in der Rinde  
beider Fronto-Parietallappen sowie im linken Schweifkern-  
kopf und im zugehörigen Linsenkern.

Todesursache: Linksventrikuläre Herzinsuffizienz, Lungenödem.

St. E., W., 75 Jahre

| Datum  | RR<br>mm Hg | ZVD<br>mm Hg | P<br>Freq/m | PO <sub>2</sub><br>mm Hg | PCO <sub>2</sub><br>mm Hg | pH    | HCO <sub>3</sub><br>mVal/l | MSR<br>mMol/l | Krea<br>mg/l | BZ<br>mMol/l | Bewußtsein,<br>Therapie                                                                    |
|--------|-------------|--------------|-------------|--------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.2.73 | 75/-        | + 18         | -           | 152                      | < 25                      | 6,87  | 4                          | 9             | 38,5         | 1,08         | Somnolent<br>Intubation<br>Beatmung<br>Glucose<br>Altinsulin<br>Arterenol<br>Alupent<br>PD |
| 2.2.73 | 110/60      | + 17         | 60          | 97                       | 28                        | 6,865 | 5,9                        | 15,9          | 39,9         | 4,06         | Na-Bicarbonat                                                                              |
|        | 90/40       | + 17         | 60          | 58                       | 36,5                      | 7,01  | 9,2                        | 16,4          | 39,9         | 1,48         | Cephalotin                                                                                 |
| 3.2.73 | 105/40      | + 18         | 64          | 88                       | 46                        | 7,0   | 10,6                       |               | 39,6         | 2,16         | verstorben                                                                                 |

St. E., w., 75 Jahre

Epikrise

Phenformintherapie bei Niereninsuffizienz. Aufnahme bereits im Stadium der Herzinsuffizienz mit Hypotension und hohem zentralen Venendruck. Trotz sofort eingeleiteter Peritonealdialyse mit bicarbonathaltiger Speziallösung und der weiteren angegebenen therapeutischen Maßnahmen konnte die Situation nicht mehr beherrscht werden. Patientin verstarb.

2.) H. E., w., 62 Jahre:

Frühere Anamnese: Zustand nach Magenresektion und Cholecystektomie. Seit 17 Jahren war ein Diabetes mellitus bekannt, der zuletzt mit 1 Tabl. Euglucon/die eingestellt war.

Jetzige Anamnese: Die Patientin wurde wegen Durchfällen und Erbrechen bei zunehmender Sehschwäche in ein auswärtiges Krankenhaus eingeliefert. Dort erhobene Daten: RR 260/130 mm Hg, Puls 104/min., Kreatinin 79 mg/l, pH 7,35,  $p\text{CO}_2$  34 mm Hg, Standard-Bicarbonat 19,4 mVal, Nüchternblutzucker 240 mg%, Hb 8,3 g%, Ery 2,6 Mio., Kalium 6,4 mVal/l. Die Behandlung mit 1 Tbl. Euglucon und 2x1 Tbl. Dipar wurde eingeleitet. Im Verlauf der nächsten fünf Tage verschlechterte sich der Zustand deutlich, die Patientin wurde somnolent und anurisch. Am 7.4.72 hatte sich, bei bis dahin stabilen Kreislaufverhältnissen, eine massive Acidose entwickelt. Die Patientin wurde nun zur Medizinischen Intensivstation des Klinikums Steglitz verlegt.

Aufnahmebefund: Patientin nicht ansprechbar, motorisch unruhig, mit erhaltener Schmerzreaktion. RR 80/40 mm Hg, Pulsfrequenz 84/min. Haut kaltschweißig und zyanotisch. Lunge auskultatorisch, perkutorisch und röntgenologisch frei. Im EKG die Zeichen der Hyperkaliämie.

Verlauf: Initial waren zur Kreislauftherapie Katecholamine erforderlich, zur Aspirationsprophylaxe erfolgte die transnasale Intubation und assistierende Beatmung mit dem Bird-Respirator. Die intravenöse Therapie der Acidose erfolgte mit 250 mVal Natriumbicarbonat, die Hämodialysebehandlung mit Speziallösung wurde anschließend über 15 Stunden durchgeführt. Während der Dialyse kam es unter Liquumengabe zu einem Abfall der Thrombocyten und allgemeiner Blutungsneigung (Shunt, Venae sectiones, Nasenrachenraum), die zunächst mit Konservenblut substituiert, später mit Frischblut und Gerinnungsfaktoren behandelt wurde. Der Milchsäurewert war während der Dialyse nicht wesentlich abgefallen, das Standardbicarbonat jedoch hatte sich zunächst normalisiert. Die weitere Zufuhr von Katecholaminen erübrigte sich.

Danach kam es erneut zur Ausbildung einer erheblichen metabolischen Acidose, die Patientin wurde daher wiederum an die Hämodialyse angeschlossen. Im weiteren Verlauf waren wegen anhaltender Anurie noch vier Normaldialysen erforderlich, bis sich der Kreatininwert bei Urinvolumina von 1000 ml/d auf Werte von 80 mg/l stabilisierte. Es kam zur deutlichen Besserung der Bewußtseinslage der Patientin, die Milchsäurekonzentration im Blut lag im Normbereich, und die Kreislaufverhältnisse waren weitgehend unauffällig.

Am 13.4. kam es jedoch zu tiefer Bewußtlosigkeit mit Apnoe, linksseitiger Mydriasis und linksseitig positivem Babinski. Eine rechtsseitige Carotisangiographie erbrachte keinen pathologischen Befund. Der weitere Verlauf war gekennzeichnet durch anhaltende Bewußtlosigkeit ohne neurologische Seitensymptomatik, erhaltene Muskeleigen- und Pupillenreflexe und Reaktion auf grobe Schmerzreize. Die Patientin verstarb sechs Wochen nach der Übernahme.

#### Sektionsbefund:

Grundleiden: Diabetes mellitus, schwere Glomerulosklerose der Nieren. Alte Mitral- und Aortenklappenendocarditis.

Todesursache: Linksventrikuläre Herzinsuffizienz bei degenerativer Myocardverfettung. Lungenödem.

H. E., W., 62 Jahre

| Datum   | RR<br>mm Hg | ZVD<br>mm Hg | P<br>Freq/m | pO <sub>2</sub><br>mm Hg | pCO <sub>2</sub><br>mm Hg | pH   | HCO <sub>3</sub><br>mVal/l | MSR<br>mmol/l | Krea<br>mg/l | BZ   | Bewußtsein,<br>Therapie                                                            |
|---------|-------------|--------------|-------------|--------------------------|---------------------------|------|----------------------------|---------------|--------------|------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 7.4.72  | 80/40       | + 9          | 84          | 146                      |                           | 6,73 |                            | 23            | 87,8         | 3,5  | Nicht ansprech-<br>bar, Somnolent<br>Intubation<br>Beatmung<br>Na-Bicarbonat<br>HD |
|         | 85/50       | + 9          | 96          | 96                       | 15,5                      | 7,16 |                            | 22            | 33,4         |      | Binotal, Refo-<br>bacin<br>Glucose + Alt-<br>Insulin<br>Arterenol                  |
| 8.4.72  | 100/60      | + 7          | 92          | 230                      | 16                        | 6,99 | 6,7                        | 18            | 33           | 0,7  |                                                                                    |
| 12.4.72 | 130/80      | 0            | 108         | 51                       | 29                        | 7,53 | 27,2                       | 3,8           | 30           | 1,9  | Pat. ansprech-<br>bar, deutlich<br>gebessert                                       |
| 13.4.72 | 145/80      | + 4          | 112         | 104                      | 26                        | 7,6  | 29                         | 1,5           | 52,7         | 0,52 | Tief bewußtlos,<br>Mydriasis li.,<br>Babinski li. +<br>Intubation<br>verstorben    |

H. E., w., 62 Jahre

Epikrise

Beginn der Biguanidtherapie trotz bekannter Niereninsuffizienz. Es entwickelt sich das typische Krankheitsbild, das jedoch beherrscht wird. Ein zwischenzeitlich auftretendes neurologisches Ereignis nicht ganz geklärter Art führt später zum Exitus letalis.

3.) A. G., m., 74 Jahre

Frühere Anamnese: Seit 40 Jahren nahm der Patient wegen Kopfschmerzen ständig Analgetika, es handelte sich dabei überwiegend um phenacetinhaltige Präparate. Seit 1959 war ein Diabetes mellitus bekannt, der zuletzt mit 1 Tbl. Euglucon und 1 Drg. Silubin retard eingestellt worden war. 1972 stationärer Aufenthalt wegen eines hochfieberhaften Harnwegsinfektes, der mehrfach im Jahr Beschwerden machte und mit Antibiotika und Sulfonamiden behandelt wurde.

Jetzige Anamnese: Die stationäre Aufnahme erfolgte wegen erneuter Fieberschübe bis 39°C, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit und rezidivierenden Erbrechens. Im Harn konnten bakteriologisch E. Coli nachgewiesen werden. Das i.v.-Urogramm ergab eine Ausscheidungsinsuffizienz. Es wurden zunächst die gezielte antibiotische Behandlung mit Bactrim und die fortführende Diabetestherapie mit 1 Tbl. Euglucon 5 und 2x1 Drg. Silubin retard durchgeführt. Trotz ausreichender Flüssigkeitssubstitution (3l/d) und guter Ausscheidung (2800 ml) kam es zu einem Anstieg des Kreatininwertes auf 91 mg/l. Innerhalb von wenigen Stunden trat eine schwere metabolische Acidose mit zunehmender Somnolenz und Bewußtlosigkeit auf. Der Patient wurde am 20.10.72 auf die Intensivstation des Hauses verlegt.

Aufnahmebefund: RR 130/80 mm Hg, Pulsfrequenz 96/min., Haut kalt und trocken. Bewußtlosigkeit ohne Reaktion auf Schmerzreize, keine neurologische Seitensymptomatik. Röntgenologische Thoraxkontrolle ergab beiderseits basal Infiltrationen.

Verlauf: Nach der sofortigen nasalen Intubation und assistierenden Beatmung wurde der Patient an die Hämodialyse angeschlossen. Die Durchführung der Hämodialyse war insgesamt viermal erforderlich. Die Volumensubstitution erfolgte durch Blut, Plasmaersatzmittel und Elektrolytlösungen. Die antibiotische Therapie wurde - in der Dosierung der Niereninsuffizienz angepaßt - mit Anabactyl und Sulmycin durchgeführt. Unter diesen Maßnahmen kam es zur Rückbildung der metabolischen Acidose.

Im späteren Verlauf wurde eine Pleurapunktion vorgenommen, die Untersuchung des eingesandten Materials auf Erreger ergab keinen pathologischen Befund. Nach einer notwendig gewordenen Tracheotomie konnten im Trachealsekret Bakterien der Coligruppe nachgewiesen werden. Zu diesem Zeitpunkt kam es zu einer Besserung der Bewußtseinslage des Patienten. Er reagierte zunächst auf Anruf, war dann sehr gut ansprechbar, allerdings mit gelegentlichen Verwirrtheitszuständen. Der Patient wurde auf eine Normalstation verlegt, von der er sechs Wochen nach der stationären Aufnahme entlassen werden konnte.

| Datum    | RR<br>mm Hg | ZVD<br>mm Hg | P<br>Freq/m | pO <sub>2</sub><br>mm Hg | pCO <sub>2</sub><br>mm Hg | pH    | HCO <sub>3</sub><br>mVal/l | MSR<br>mMol/l | Krea<br>mg/l | BZ<br>mMol/l | Bewußtsein,<br>Therapie                      |
|----------|-------------|--------------|-------------|--------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|---------------|--------------|--------------|----------------------------------------------|
| 20.10.72 | 130/80      | - 1          | 96          | 88                       | 17                        | 7,365 | 14,3                       | 11            | 87,6         | 0,89         | Bewußtlos                                    |
|          | 105/60      | - 1          | 88          | 270                      | 22,5                      | 7,36  | 14,1                       |               |              |              | Intubation                                   |
| 21.10.72 | 95/50       | + 12         | 88          | 62                       | 19,5                      | 7,5   | 18,5                       |               | 54,6         | 1,85         | Beatmung                                     |
|          |             |              |             |                          |                           |       |                            |               |              | 1,35         | Anabactyl                                    |
|          |             |              |             |                          |                           |       |                            |               |              |              | Sulmycin                                     |
| 22.10.72 | 100/50      | + 4,5        | 76          | 46                       | 24,8                      | 7,57  | 25,7                       |               | 66,8         | 0,64         | HD (mehrfach)                                |
| 23.10.72 | 95/50       | + 13         | 88          | 39                       | 37,5                      | 7,475 | 28                         | 14,7          | 46,8         | 2,62         | Glucose                                      |
|          |             |              |             |                          |                           |       |                            |               |              |              | Alt-Insulin                                  |
| 27.10.72 | 120/60      | + 3,5        | 96          | 164                      | 35                        | 7,48  | 27,1                       |               | 51,7         | 2,7          |                                              |
| 29.10.72 | 120/70      | + 8,5        | 92          | 70                       | 42                        | 7,438 | 27,7                       |               | 59,2         | 1,47         | pat. ist an-<br>sprechbar.                   |
|          |             |              |             |                          |                           |       |                            |               |              |              | Später Verle-<br>gung auf Nor-<br>malstation |

A. G., m., 74 Jahre

### Epikrise

Auch hier erfolgte die fehlerhafte Therapie mit Biguaniden bei Niereninsuffizienz. Durch mehrfache Dialyse gelang es jedoch, der Situation Herr zu werden, obgleich eine zusätzliche Besiedelung der Trachea mit Coli-Bakterien vorhanden war.

4.) H. W., m., 73 Jahre

Frühere Anamnese: Seit etwa zehn Jahren cerebrale Durchblutungsstörungen. Seit dreizehn Jahren war ein Diabetes mellitus bekannt, der zuletzt mit 2x2 Tbl. Euglucon und 2x1 Tbl. Silubin retard eingestellt war.

Jetzige Anamnese: Der Patient wurde wegen einer subcapitalen Humerusfraktur stationär aufgenommen. Der dabei erhobene neurologische Status ergab folgenden Befund: Progredientes, degeneratives cerebelläres Syndrom: skandierende Sprache, grobe Gang- und Standataxie, Intentionstremor. Der Patient hielt sich zur weiteren Therapie seiner diabetischen Stoffwechsellage auf einer internen Station auf. Unter oraler antidiabetischer Therapie (3x1 Tbl. Euglucon, 3x2 bzw. 3x1 Tbl. Silubin retard) und bei Entwicklung eines Harnwegsinfektes verschlechterte sich das Befinden des Patienten. Der Patient wurde daher auf die Medizinische Intensivstation verlegt.

Aufnahmebefund: Bewußtloser Patient mit erhaltener Reaktion auf Schmerzreize und Vorhandensein einer neurologischen Seitensymptomatik. Deutliche Hyperventilation, RR 90/50 mm Hg, Pulsfrequenz 100/min. und damit gegenüber den Vorbefunden deutlich hypotensiv.

Verlauf: Die Hämodialysebehandlung mit Speziallösung wurde begonnen und über 15 Stunden fortgeführt. Dabei erfolgte die Volumensubstitution nach Maßgabe des zentralen Venendruckes durch Blut und Plasmaersatzmittel auf Gelatinebasis. Gleichzeitig wurde die Behandlung mit Gentamycin und Insulin-Glucoseinfusionen eingeleitet. Unter dieser Therapie besserte sich die Bewußtseinslage deutlich, und die Kreislaufverhältnisse waren im weiteren Verlauf stabil. Die Bicarbonatwerte waren nach Absetzen der Dialyse erhöht, obwohl sich die Milchsäurekonzentrationen erst im Verlauf der nächsten 48 Stunden normalisierten. Der Kreatininwert gelangte in den Normbereich, und der Patient konnte 6 Wochen nach der stationären Aufnahme entlassen werden.

H. W., m., 73 Jahre

| Datum  | RR<br>mm Hg | ZVD<br>mm Hg | p<br>Freq/m | pO <sub>2</sub><br>mm Hg | pCO <sub>2</sub><br>mm Hg | pH    | HCO <sub>3</sub><br>mVal/l | MSR<br>mMol/l | Krea<br>mg/l | BZ<br>mMol/l | Bewußtsein,<br>Therapie                                      |
|--------|-------------|--------------|-------------|--------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|---------------|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------|
| 1.7.73 | 90/50       | + 5          | 100         | 150                      | 15                        | 6,9/4 | 6                          | 18            | 32           | 2,5          | Bewußtlos                                                    |
|        | 90/45       | + 14         | 108         | 110                      | 16,2                      | 7,4   | 13,3                       |               |              |              | HD-Spezial<br>O <sub>2</sub> -Sonde<br>Gentamycin<br>Glucose |
| 2.7.73 | 90/50       | + 8,5        | 104         | 56                       | 10                        | 7,64  | 25,2                       | 10,6          | 9,3          | 0,59         | Pat. ist an-<br>sprechbar                                    |
| 3.7.73 | 135/60      | + 5          | 108         | 55,5                     | 44                        | 7,51  | 34,2                       | 2,3           | 31,4         | 4,12         | Alt-Insulin                                                  |
| 4.7.73 | 140/70      | + 5          | 108         | 60                       |                           | 7,48  | 30                         | 1,5           | 40,5         | 0,35         | Pat. wird auf<br>Normal-Station<br>verlegt                   |

1  
1  
1

H. W., m., 73 Jahre

Epikrise

Antidiabetische Behandlung mit Biguaniden trotz Niereninsuffizienz und zusätzlicher Harnwegsinfektion. Die sofortige Dialyse führte innerhalb kurzer Zeit zur Besserung des Krankheitsbildes, und der Patient konnte nach kurzfristiger Betreuung auf der Intensivstation zur Normalstation zurückverlegt werden.

5.) D. K., m., 64 Jahre

Frühere Anamnese: Zustand nach Oberschenkelamputation als Kriegsfolge. Herzinfarkt sechs Monate vor der stationären Aufnahme. Seit mehreren Jahren bestand ein Diabetes mellitus, der mit 3x1 Tbl. Redul plus forte behandelt wurde.

Jetzige Anamnese: Drei Tage vor der stationären Aufnahme begannen die Beschwerden des Patienten mit morgendlicher Appetitlosigkeit, Erbrechen und Durchfällen. Die Körpertemperatur erhöhte sich auf 38,5°C. Es wurde dem Patienten daraufhin eine Magendiät verordnet. Am folgenden Tag traten Sehstörungen und Schwindelgefühl auf, denen in der Nacht ein Kollaps folgte. Der Blutdruck war nicht meßbar, daher wurde der Patient in ein auswärtiges Krankenhaus eingewiesen. Dort bestand zum Zeitpunkt der Aufnahme Somnolenz mit erheblicher Hyperventilation und Hypotonie. Die Sprache war schwer verständlich, die physiologischen Reflexe seitengleich auslösbar. Nach der Therapie mit 750 mVal Natriumbicarbonat und Katecholaminen wurde der Patient wegen des Verdachts auf eine Lactatacidose auf die Intensivstation des Klinikums Steglitz verlegt.

Aufnahmebefund: Bewußtloser, unruhiger Patient ohne neurologische Seitensymptomatik. Abdomen offenbar druckempfindlich, Thorax ohne pathologischen Befund. RR systolisch 60 mm Hg, diastolisch nicht meßbar. Pulsfrequenz 100/min.

Verlauf: Der niedrige arterielle Druck machte die Gabe von Vasopressoren erforderlich, die im weiteren Verlauf in steigender Dosierung verabfolgt werden mußten. Die zusätzliche Therapie bestand in der Gabe von Bicarbonat, Glukose und Insulin. Da möglicherweise die metabolische und hämodynamische Situation durch mangelhafte Entgiftung in der Leber bedingt sein konnte, entschloß man sich zur Schweineleberperfusion, nachdem bei früheren Fällen mit Lactatacidosen weder die Hämodialyse, noch die Peritonealdialyse Erfolg gebracht hatten. Auch nach der erfolgten Perfusion waren wiederum steigende Dosen von Katecholaminen erforderlich. Der Patient verstarb vier Stunden nach der Perfusion am

irreversiblen Kreislaufversagen.

Sektionsbefund: Degenerative Verfettung des Myocard, grobe Schwielen in der basisnahen Vorderwand. Diffuses Lungenödem. Geringe Atrophie des Pankreas, Blutstauung und Verfettung der Leber. Große Nieren mit stärkerer Schwellung des Nierenrindenparenchyms (histol.: trübe Schwellung). Schleimhautblutungen, sowie zahlreiche, teils konfluierende Blutungen im gesamten Dünn- und Dickdarm. Zustand nach rechtsseitiger Oberschenkelamputation.

D. K., m., 64 Jahre

| Datum  | RR    | ZVD   | P      | pO <sub>2</sub> | pCO <sub>2</sub> | pH   | HCO <sub>3</sub> | MSR    | Krea  | BZ     | Bewußtsein                                                                                                    |
|--------|-------|-------|--------|-----------------|------------------|------|------------------|--------|-------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| b      | mm Hg | mm Hg | Freq/m | mm Hg           | mm Hg            |      | mVal/l           | mMol/l | mg/l  | mMol/l | Therapie                                                                                                      |
| 2.9.71 | 60/-  | + 11  | 100    | 50              | 46               | 6,71 | 7,8              | 16,3   | 111   | 0,32   | Tief bewußtlos                                                                                                |
|        | 80/-  | + 8   | 100    | 104             | 48               | 6,94 | 8,9              | 16,8   | 101,3 | 2,77   | Intubation<br>Arterenol<br>Alupent<br>Na-Bicarbonat<br>Altinsulin<br>Refobacin<br>Schweineleber-<br>perfusion |
|        |       |       |        |                 |                  |      |                  |        |       |        | Pat. verstarb<br>am 3.9.71                                                                                    |

1  
2  
1  
1

D. K., m., 64 Jahre

### Epikrise

Dieser Patient wurde zu einem Zeitpunkt behandelt, als die Situation „Herzinsuffizienz bei Lactatacidose“ für absolut infaust gehalten wurde. Es wurde daher versucht, die Entgiftung mit Hilfe der Schweineleberperfusion durchzuführen, was leider zu keinem Erfolg führte. Offenbar bestand zu Beginn der Symptomatik nicht nur eine Niereninsuffizienz, sondern auch eine zusätzliche Infektion, wofür die Körpertemperatur von 38,5°C sprach.

6.) Sch. E., m., 64 Jahre

Frühere Anamnese: Apoplektischer Insult etwa eineinhalb Jahre vor der stationären Aufnahme mit nachfolgend bestehenden Sprachstörungen. Ein seit zehn Jahren bekannter Diabetes mellitus wurde zuletzt mit 1 Tbl. Rastinon und 3x1 Tbl. Dipar/d behandelt.

Jetzige Anamnese: In den Morgenstunden vor der stationären Aufnahme kam es zu Durchfällen, Erbrechen und zunehmender Somnolenz. Der Patient wurde zunächst in ein auswärtiges Krankenhaus eingeliefert, von dem - wegen des Verdachts auf Lactatacidose - die Verlegung in das Klinikum Steglitz erfolgte. Beim Transport kam es zu einem kurzfristigen Blutdruckabfall, der jedoch durch Plasmaexpandergabe korrigiert werden konnte.

Aufnahmebefund: Bei der Aufnahmeuntersuchung fand sich ein hyperventilierender, bewußtloser Patient, der jedoch auf grobe Schmerzreize reagierte. RR 100/60 mm Hg, Pulsfrequenz 78/min. Die Haut war kühl und schweißig, die rechtsseitigen Muskeleigenreflexe gesteigert. Klinisch und röntgenologisch fanden sich die Zeichen einer rechtsseitigen, basalen Bronchopneumonie.

Verlauf: Am Abend kam es zum erneuten Blutdruckabfall und zum Atemstillstand. Der Patient wurde sofort nasal intubiert und beatmet, außerdem erhielt er Katecholamine. Dann wurde mit der Hämodialysebehandlung begonnen, die insgesamt über einen Zeitraum von 16 Stunden durchgeführt wurde. Weiterhin erhielt der Patient Antibiotika und Insulin, eine Pleurapunktion und anschließende Pleuradrainage waren erforderlich. Unter der angegebenen Therapie kam es zu einer Besserung der metabolischen und hämodynamischen Situation, die endgültige Rehabilitation wurde jedoch durch cerebrale Ausfallserscheinungen unmöglich gemacht. Vier Wochen nach der Übernahme verstarb der Patient.

Sektionsbefund: Zylindrische Bronchiektasen in beiden Unterlappen, konfluierende Pneumonien mit Einschmelzungen mit fibrinös-eitrigem Pleuraexsudat. Blutstauung und Verfettung der Leber. Allgemeine Arteriosklerose, Sklerose der Hirnbasisarterien. Mehrere cystische Encephalomalacien.

Sch. E., m., 64 Jahre

| Datum   | RR<br>mm Hg | ZVD<br>mm Hg | P<br>Freq/m | pO <sub>2</sub><br>mm Hg | pCO <sub>2</sub><br>mm Hg | pH    | HCO <sub>3</sub><br>mVal/l | MSR<br>mMol/l | Krea<br>mg/l | BZ<br>mMol/l | Bewußtsein,<br>Therapie                                                                                                 |
|---------|-------------|--------------|-------------|--------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|---------------|--------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23.2.73 | 100/60 + 4  |              | 78          | 100                      | 15                        | 7,01  | 6                          | 19            | 12           | 0,79         | Bewußtlos<br>Intubation<br>Beatmung<br>Na-Bicarbonat<br>Alt-Insulin<br>Glucose<br>Anabactyl<br>Cephalotin<br>HD-Spezial |
| 24.2.73 | 120/70 + 3  |              | 100         | 240                      | 14,5                      | 7,28  | 11,3                       |               |              | 3,48         | Extubation                                                                                                              |
| 25.2.73 | 200/100     |              | 92          | 94                       | 29                        | 7,54  | 27                         |               |              | 2,61         |                                                                                                                         |
| 27.2.73 | 160/90      |              | 80          | 71                       | 37                        | 7,465 | 27,1                       |               |              | 0,64         | Pat. verstirbt<br>4 Wochen später                                                                                       |

1  
24  
1

Dr. med. H. H. H. H.

### Epikrise

Eine Niereninsuffizienz bestand bei diesem Patienten nicht, wohl aber eine Infektion. Zwar konnte mit den angegebenen therapeutischen Maßnahmen eine Besserung des akuten Krankheitsgeschehens erzielt werden, der letale Ausgang war aber wegen der cerebralen Mangelercheinungen und des erheblich reduzierten AZ des Patienten nicht zu verhindern.

7.) H. E., m., 66 Jahre

Frühere Anamnese: Apoplektischer Insult ohne zurückbleibende Symptomatik drei Jahre vor der stationären Aufnahme. Seit zehn Jahren war ein Diabetes mellitus bekannt, der zuletzt mit 3x1 Tbl. Dipar und 3x1 Tbl. Daonil eingestellt war.

Jetzige Anamnese: Am Abend vor der stationären Aufnahme kam es zu einer psychischen Verlangsamung, während der Nacht zu stöhnender Atmung und mangelhafter Ansprechbarkeit. Der Patient wurde in ein auswärtiges Krankenhaus eingeliefert. Bei der dortigen Aufnahme war der Patient somnolent mit einer erheblichen Hyperventilation und geringgradiger neurologischer Seitensymptomatik. RR 140/80, Blutzucker 175 mg%, pH 6,63. Die Therapie wurde mit Glucoseinfusionen und Alt-Insulin sowie 150 mVal Natriumbicarbonat eingeleitet. Zwei Stunden später kam es darauf zu einer Hypotension mit Blutdruckwerten um 60 mm Hg systolisch, die Katecholaminzufuhr war erforderlich. Der Patient wurde in das Klinikum Steglitz verlegt.

Aufnahmebefund: Tief bewußtloser Patient mit linksseitiger neurologischer Symptomatik. RR unter Katecholaminzufuhr 120/70 mm Hg, Pulsfrequenz 80/min.

Verlauf: Der Patient wurde intubiert, trotz der Erhöhung des zentralen Venendruckes auf über 20 mm H<sub>2</sub>O konnte die Zufuhr von Katecholaminen nicht gedrosselt werden. Eine angefertigte Blutkultur war steril. Es wurde die Peritonealdialysebehandlung mit Speziallösung begonnen, die während des gesamten stationären Aufenthaltes mit insgesamt 280 Litern fortgesetzt wurde. Trotz aller Maßnahmen war der Patient nur am 3.7.70 kurzfristig ansprechbar, in der übrigen Zeit hielt die tiefe Bewußtlosigkeit an. Die Kreislaufverhältnisse waren durch die Notwendigkeit kontinuierlich steigender Katecholamindosen gekennzeichnet, bei hohem zentralen Venendruck und niedrigem arteriellen Druck. Die Urinausscheidung sistierte und der Patient verstarb unter den Zeichen des nicht beherrschbaren Kreislaufversagens.

Sektionsbefund: Geringe diffuse Fibrose des Pankreas mit massenhaft disseminierten bis stecknadelkopfgroßen, fri-

schen Nekrosen im gesamten Pankreas und im Fettgewebe der Pankreasumgebung. Milzvenenthrombose. Degenerative Verfettung des Myocards, stenosierende Arteriosklerose der Coronararterien. Zylindrische Bronchiektasen, kräftiges Lungenödem und Transsudat in beiden Pleurahöhlen. Kräftiges Ödem der Nieren. Nekrotisierende Schleimhautentzündung im Jejunum und Ileum. Nekrotisierende Laryngitis und Tracheitis. Homologe Atrophie des Gehirns mit mehreren bis erbsgroßen, alten Erweichungen.

H. E., m., 66 Jahre

| Datum  | RR<br>mm Hg | ZVD<br>mm Hg | P<br>Freg/m | PO <sub>2</sub><br>mm Hg | pCO <sub>2</sub><br>mm Hg | pH    | HCO <sub>3</sub><br>mVal/l | MSR<br>mMol/l | Krea<br>mg/l | BZ<br>mMol/l | Bewußtsein,<br>Therapie                                                                                                               |
|--------|-------------|--------------|-------------|--------------------------|---------------------------|-------|----------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.7.70 | 100/80 + 4  |              | 80          | 122                      | 22                        | 7,035 | 7,9                        | 34            | 22,7         | 3,1          | Tief bewußtlos<br>Intubation<br>IPPB<br>Na-Bicarbonat<br>Alt-Insulin<br>Alupent<br>Arterenol<br>Refobacin<br>Cephalotin<br>PD-Spezial |
| 3.7.70 | 85/50 + 10  |              | 112         | 55                       | 43                        | 7,24  | 17,7                       | 32            |              | 4,8          | PD                                                                                                                                    |
| 4.7.70 | 70/40 + 15  |              | 68          | 113                      | 33                        | 7,176 | 12,8                       | 27            | 30,8         | 1,65         | PD<br><br>Pat. verstarb<br>am 5.7.70                                                                                                  |

H. E., m., 66 Jahre

### Epikrise

Es bestanden zwei Kontraindikationen der Biguanidtherapie, die Niereninsuffizienz und die Infektion (s. Sektionsbericht: frische Pankreasnekrosen). Die Schwere des Krankheitsbildes war nicht zu mindern, der Patient verstarb in der Azidose bei deutlich pathologischen Lactatspiegeln.

8.) P. H., m., 73 Jahre

Frühere Anamnese: Seit 20 Jahren bestand eine Belastungs-dyspnoe, eine Prostatahyperplasie mit Miktionsbeschwerden war ebenfalls bekannt. 1967 wurde ein Diabetes mellitus festgestellt, der mit 2x1 Tbl. Euglucon und 1x1 Tbl. Dipar/d behandelt wurde.

Jetzige Anamnese: Die Einweisung in das Klinikum Steglitz war erfolgt, weil der Patient zu Hause bewußtlos auf der Toilette zusammengebrochen war. Zum Zeitpunkt der Aufnahme war der Patient ansprechbar, wurde jedoch auf der Aufnahme-station erneut bewußtlos. Es erfolgte die sofortige Verle-gung auf die Intensivstation.

Aufnahmebefund: RR 160/70 mm Hg, periphere Pulse nicht vor-handen. Orientierter Patient mit deutlicher Hyperventila-tion. Herz auskultatorisch nicht zu beurteilen, Pulmo frei. Beide Nierenlager klopfempfindlich, im K-Urin Enterokokken.

Verlauf: Am Abend Wiederholung eines am Vormittag aufgetre-tenen Krampfanfalles. Im EKG intermitt. kompletter AV-Block mit sehr langen Pausen bis zum Einsetzen eines Ventrikel-eigenrhythmus. Nun wurde die Schrittmacherimplantation vor-genommen. Der bis dahin ansprechbare Patient wurde am näch-sten Tag somnolent, dieser Befund erstreckte sich über ei-nen Zeitraum von drei Tagen. Neben der Infusionstherapie erhielt der Patient Antibiotika und Glucose und Insulin. Hierunter kam es zu einer wesentlichen Befundbesserung. Die anfänglich überhöhten Milchsäurewerte sanken - wie das Kreatinin - in den Normbereich zurück und auch die Blutgas-analyse zeigte, bis auf weiterhin pathologische pCO<sub>2</sub>-Werte, im Normbereich befindliche Ergebnisse. Der Patient konnte auf die internistische Normalstation verlegt werden.

P. H., m., 73 Jahre

| Datum  | RR<br>mm Hg | ZVD<br>mm Hg | p<br>Freq/m | pO <sub>2</sub><br>mm Hg | pCO <sub>2</sub><br>mm Hg | pH   | HCO <sub>3</sub><br>mVal/l | MSR<br>mMol/l | Krea<br>mg/l | BZ<br>mMol/l | Bewußtsein,<br>Therapie                                                                  |
|--------|-------------|--------------|-------------|--------------------------|---------------------------|------|----------------------------|---------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6.2.75 | 160/70      |              | 72          | 114,7                    | 16,2                      | 7,12 | 8,3                        |               | 35,5         | 1,63         | Pat. ist an-<br>sprechbar<br>PM<br>Binotal<br>Sulmycin                                   |
| 7.2.75 | 120/50 + 14 |              | 72          | 105,2                    | 18,2                      | 7,31 | 13,2                       |               |              |              |                                                                                          |
| 7.2.75 | 145/70      |              | 72          | 71,8                     | 23                        | 7,51 | 22,1                       | 10,6          | 28           | 1,92         | Somnolenz<br>Glucose +<br>Alt-Insulin                                                    |
| 8.2.75 | 155/65      |              | 72          | 76,3                     | 33,4                      | 7,51 | 27,8                       | 1,6           | 12           | 0,48         | Pat. ist<br>schlief-<br>rig<br>Pat. wird auf<br>Normal-Station<br>verlegt.<br>Orientiert |

P. H., m., 73 Jahre

Epikrise

Bei bestehender Niereninsuffizienz wurde die Lactatazidose wohl ausgelöst vom Adams-Stokes-Anfall. Dieser Anfall allein erklärt jedoch nicht das Krankheitsbild mit anhaltender Somnolenz.

9.) B. H., w., 71 Jahre

Frühere Anamnese: Cholecystektomie und Choledochusrevision wegen Lithiasis und biliodigestiver Fistel zum Colon transversum. Vor Jahren anteroseptaler Infarkt. 1971 Oberschenkelamputation bds. wegen arterieller Verschlusskrankheit. Altershypertonus. Ein seit Jahren bekannter Diabetes mellitus wurde zuletzt mit 3x1 Drg. Silubin retard und 1/2 Tbl. Euglucon/die behandelt.

Jetzige Anamnese: Seit etwa acht Tagen vor der stationären Aufnahme Pollakisurie. Am Morgen des Einlieferungstages konnte die Patientin nicht mehr sprechen und wurde zunehmend somnolent.

Aufnahmebefund: RR 140/70 mm Hg, Pulsfrequenz 104/min. Somnolente, kaum ansprechbare, blasse Patientin mit gering vertiefter Atmung. Die Auskultation des Herzens ergab ein fauchendes Systolicum über Erbschem Punkt und Herzspitze. Über der Lunge fanden sich vereinzelt mittelblasige Rasselgeräusche. Im Unterbauch bestand ein geringer, diffuser Druckschmerz. Im Urin mäßig E. coli.

Verlauf: Die anfänglich, noch in der Aufnahmestation ermittelte, acidotische Stoffwechsellage besserte sich nach Gabe von Natriumbicarbonat, Glucose und Insulin. Auch die übrigen Laborwerte kehrten in den Bereich der Norm zurück. Die Patientin war ansprechbar und orientiert und konnte auf die internistische Normalstation verlegt werden.

B. H., w., 71 Jahre

| Datum  | RR         | ZVD   | pO <sub>2</sub> | pCO <sub>2</sub> | pH    | HCO <sub>3</sub> | MSR    | Krea | BZ     | Bewußtsein,                                  |
|--------|------------|-------|-----------------|------------------|-------|------------------|--------|------|--------|----------------------------------------------|
|        | mm Hg      | mm Hg | mm Hg           | mm Hg            |       | mVal/l           | mMol/l | mg/l | mMol/l | Therapie                                     |
| 4.6.75 |            |       | 44,6            | 20,4             | 7,35  | 14,4             |        |      |        | Somnolenz                                    |
|        | 140/70 + 5 |       | 66,2            | 20,4             | 7,42  | 17,3             |        | 11,1 | 1,01   | O <sub>2</sub> -Sonde<br>Sulmycin<br>Binotal |
|        |            |       |                 |                  |       |                  |        |      |        | Glucose +<br>Alt-Insulin<br>Na-Bicarbonat    |
| 5.6.75 | 170/70     |       | 119             | 27,5             | 7,583 | 29               | 10,0   | 9,5  | 1,36   | Pat. ist an-<br>sprechbar                    |
| 6.6.75 | 180/90     |       | 89              | 29               | 7,528 | 26,4             |        | 10,9 | 1,62   | Pat. wird auf<br>Normal-Station<br>verlegt.  |

B. H., w., 71 Jahre

Epikrise

Biguanidtherapie bei zwei bestehenden Kontraindikationen, der Niereninsuffizienz und einer Infektion, führte zum beschriebenen Krankheitsbild, von dem sich die Patientin unter der angegebenen Therapie relativ rasch erholte.

## D I S K U S S I O N

=====

Die dargestellten Patienten wurden auf der internen Intensivstation des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin untersucht und behandelt. Es handelte sich um drei weibliche und sechs männliche Patienten im Alter von 62 bis 75 Jahren. Fünf der betreuten Patienten verstarben, davon allerdings nur drei unmittelbar in der Phase der Lactatazidose. Vier konnten nach erfolgreicher Behandlung auf die internistische Normalstation verlegt werden. Allen Patienten gemeinsam war ein Diabetes mellitus, der zuletzt unter anderem mit Biguaniden behandelt wurde. Fünf Patienten wurden mit Phenformin, vier mit Buformin behandelt. Dabei handelte es sich um folgende Präparate:

| Handelsname      | Chem. Bezeichnung                       | Wirksubst./Tbl.                |
|------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| DB retard        | Phenyläthylbiguanid                     | 50 mg                          |
| Dipar            | 1-(2-Phenyläthyl-)biguanidhydrochlorid  | 50 mg                          |
| Silubin retard   | 1-Butylbiguanidhydrochlorid             | 100 mg                         |
| Redul plus forte | Glycodiazin + Butylbiguanidhydrochlorid | 2x100 mg Butylbig. + 1 g Redul |

### ABDOMINELLE SYMPTOMATIK

Bei vier Patienten bestanden abdominelle Symptome in Form von Erbrechen, Durchfällen oder Schmerzen.

### ZEREBRALE SYMPTOMATIK

Sprach- oder Sehstörungen hatten bei je zwei Patienten vorgelegen. Bei einem Patienten war der Grund zur stationären Aufnahme die zu Hause aufgetretene Bewußtlosigkeit; stöhnende Atmung und mangelhafte Ansprechbarkeit hatte bei Patient 7 zur stationären Einweisung geführt. Bewußtseinsstörungen, die von Somnolenz bis zur tiefen Bewußtlosigkeit reichten, fanden sich bei allen Patienten.

## INFEKTIONEN

Harnwegsinfekte bestanden bei vier Patienten, bei einem von ihnen konnten im Trachealsekret E. coli nachgewiesen werden. Ein Patient hatte eine eitrige Bronchitis, ein weiterer eine rechtsseitige basale Bronchopneumonie.

## HYPOTONIE

Bei der Betrachtung der Kreislaufverhältnisse ergeben sich unterschiedliche Befunde. Eine ausgesprochene Hypotonie mit zum Teil nicht meßbaren systolischen Blutdruckwerten fand sich bei sechs Patienten. Die Patienten 3 und 7 hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme einen in der Norm befindlichen Blutdruck, der allerdings im Laufe des Tages trotz intensiver Maßnahmen hypotone Werte erreichte. Der bei dem Patienten 6 anfänglich niedrige Blutdruck kehrte über langsam ansteigende Werte schließlich in den Normbereich zurück. Die Patienten 8 und 9 wiesen normale bis hypertone Werte auf, Patientin 9 bei normalem ZVD und tachycardem Puls. Die Pulsfrequenz des Patienten 8 war bei erhöhtem ZVD normal. Drei weitere Patienten hatten zumindest anfänglich eine Tachycardie. Hypotonie mit Erhöhung des ZVD - zum Teil präfinal - wurde bei insgesamt vier Patienten festgestellt. Es hatte sich also eine HERZINSUFFIZIENZ ausgebildet.

## AZIDOSE

Sieben Patienten wiesen in der Blutgasanalyse eine Azidose auf. Sie war verbunden mit einem Anstieg der Milchsäurekonzentration. Man kann also nach der Definition von HERMANN (13), der jede Milchsäureerhöhung im Blut, die ausreicht, um Standardbicarbonat und pH des Blutes zu senken, als Milchsäureazidose bezeichnet, von reinen Lactatazidosen sprechen. Bei den Patienten 3 und 9 finden wir zwar ein herabgesetztes Standardbicarbonat und einen erniedrigten  $pCO_2$ , der pH-Wert jedoch bewegt sich im Normbereich. Auch diese Patienten hatten aber deutlich erhöhte Milchsäurewerte. Beim Patienten 9 ist die Rückkehr des pH in den

Normbereich möglicherweise durch die rasche Gabe von Bicarbonat bedingt. Bei Patient 3 wurde die Ausbildung einer echten Lactatazidose eventuell durch den baldigen Anschluß an die Hämodialyse verhindert.

#### NIERENINSUFFIZIENZ

Bei Betrachtung der Kreatininwerte ergibt sich bei fast allen Patienten ein Hinweis auf die eingeschränkte Nierenfunktion. Fünf Patienten hatten deutlich erhöhte Kreatininwerte, Patient 6 wies einen anfänglich normalen, dann aber steigenden Wert auf. Das i.v.-Urogramm des Patienten 3 hatte eine Ausscheidungsinsuffizienz nachgewiesen. Lediglich die Patienten 7 und 9 hatten weder klinisch noch röntgenologisch noch laborchemisch eine Niereninsuffizienz.

Das geschilderte Krankheitsbild weist klinisch eine verblüffende Ähnlichkeit mit dem des septischen Schocks bzw. der bedrohlichen Infektion auf. In beiden Krankheitsbildern treffen wir auf Hyperventilation, Tachycardie, Somnolenz bis Bewußtlosigkeit und Oligurie bis Anurie. Weiterhin sind Patienten mit Hypotensionen und erhöhtem, als Ausdruck der Herzinsuffizienz zu wertenden zentralen Venendruck zu finden. So wurden z.B. von THIMME et al. (36) in einer Arbeit, die die Pathophysiologie des Kreislaufes und der Atmung bei bedrohlichen Infektionen einer Gruppe von 33 Patienten beschrieb, folgende Symptome besonders herausgestellt, die auch von anderen Autoren genannt wurden (22, 38). Es handelt sich dabei um die klinischen Symptome Tachycardie, Hypotensionen, Störungen der Bewußtseinslage, Tachypnoe und Oligurie bis Anurie. Die Erniedrigung des peripheren Widerstandes bei normalem oder erhöhtem Herzzeitvolumen und die normale oder erniedrigte  $AVD-O_2$  waren weitere Charakteristika.

Die Untersuchungen wurden an Patienten durchgeführt, die zum Teil in chirurgischer und zum Teil in internistischer

Behandlung waren. Die chirurgischen Patienten waren zum größten Teil an einer Peritonitis erkrankt, die in der Folge einer ausgedehnten abdominellen Operation wegen eines Carcinoms auftrat. Eine andere Ursache der Peritonitis waren Perforationen. Die weiteren Patienten litten an einer Infektion der Harnwege oder der Lunge.

Allein 14 der 22 Patienten litten unter BEWUSSTSEINSSTÖRUNGEN, die sich von Somnolenz bis zu tiefer Bewußtlosigkeit erstreckten. Vier Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchungen eine HYPERVENTILATION auf. Die zunehmende und nicht zu beherrschende respiratorische Insuffizienz war bei acht Patienten mit nachfolgendem Exitus aufgetreten. Bei 13 Patienten fanden sich TACHYCARDIEN. Zur OLIGURIE kam es bei 2 Patienten, eine ANURIE trat einmal auf. Die arterielle HYPOTENSION fand sich bei sieben Patienten, das HZV dieser Patienten war normal oder erhöht, die  $AVD-O_2$  war bei sechs dieser sieben Patienten im Normbereich. Auffallend war bei fünf weiteren Patienten dieser untersuchten Gruppe eine „passagere Herzinsuffizienz“, die sowohl klinisch als auch in den hämodynamischen Daten zu finden war. Im Unterschied zum sonst vorhandenen Bild der Herzinsuffizienz wiesen diese Patienten allerdings einen erniedrigten peripheren Widerstand auf. Trotz erhöhtem zentralen Venendruck war das Herzzeitvolumen dieser Patienten normal oder sogar erniedrigt. Die Autoren vermuteten als Ursache des erniedrigten peripheren Widerstandes bei dieser, nur während der Zeit der Erkrankung manifesten Herzinsuffizienz, eine Wirkung negativ inotroper Substanzen, die im Rahmen der Erkrankung freigesetzt wurden.

Die arterielle MILCHSÄUREKONZENTRATION war bei normalem  $O_2$ -Angebot häufig erhöht. Bei der Analyse der BLUTGASE fanden sich Hypoxämie, respiratorische Alkalosen - besonders häufig im Frühstadium der Erkrankung - oder metabolische Azidosen und Lactatazidosen.

Parallelen zwischen dem Bild der Lactatazidose nach bakteriellen Infektionen und dem nach Biguanidtherapie lassen sich unschwer sowohl in der Klinik als auch bei der Betrachtung

tung der hämodynamischen Größen und der Labordaten finden. In beiden Krankheitsbildern treffen wir also auf Hyperventilation, Tachycardie, Somnolenz bis zur Bewußtlosigkeit und Oligurie bis Anurie. Weiterhin sind Patienten mit Hypotensionen und Herzinsuffizienzen zu finden.

Zu der obengenannten Oligurie oder Anurie bei beiden Krankheitsbildern gehören die pathologisch erhöhten Kreatininwerte als Ausdruck der Niereninsuffizienz. Die Niereninsuffizienz tritt bei den Infektionen oft schon in einem Stadium auf, in dem eine verminderte Nierenleistung nach Maßgabe der Kreislaufverhältnisse nicht zu erwarten ist.

Neben diesen nach bakteriellen Infektionen auftretenden Lactatazidosen, deren Infektionsherde häufig Harnwegsinfekte, Infektionen der Atemwege, eitrige abdominelle Prozesse oder andere bakterielle Besiedelung nach operativen Eingriffen sind, wurden in der Literatur weitere Ursachen einer nachfolgend aufgetretenen Lactatazidose beschrieben. Zu den häufig vorkommenden Erkrankungen gehören die Lebercirrhose, zur Kachexie führende Systemerkrankungen, zu denen auch die Leukämie zu zählen ist, der Alkoholmißbrauch (14) - besonders bei vorgeschädigter Leber - und der Diabetes mellitus.

SCHUMACHER (28) untersuchte das Verhalten von Blutmilchsäure bei Leberkranken. Sie kam zu dem Ergebnis, daß bei schweren Formen der Leberschädigung der Milchsäurespiegel im Blut erhöht war. Bei leichteren Schädigungen konnte dieser Befund nicht immer erhoben werden. Unter dem Begriff Leberschädigung wurden die Erkrankungen Stauungsleber, chronische Cholangitis und Cystitis, toxische Fettleber, Lebercirrhose, primäres Lebercarcinom und Lebermetastasen zusammengefaßt.

Auch TRANQUADA (38) berichtet über 32 Patienten, bei denen nicht eine bakterielle Infektion als alleinige Ursache der Lactatazidose angeschuldigt werden kann. Unter diesen 32 Patienten fanden sich allein sechs mit einer Lebercirrho-

se, drei mit einer Alkoholintoxikation, einer mit einer akuten Virushepatitis und ein Patient mit einem Colonicarcinom, das bereits zu Lebermetastasen geführt hatte.

SNELL et al. (31) fanden einen Anstieg der Milchsäure bei Lebererkrankungen. Am auffallendsten waren die Werte beim intrahepatisch bedingten Ikterus und bei tumorösem Verschuß der Gallenwege.

Als Ursache der Lactatazidose wird auch der Diabetes mellitus von mehreren Autoren (25, 35) angesehen.

Der Herzinfarkt mit oder ohne cardiogenen Schock (25) und auch der hämorrhagische Schock (27) führten zur Bildung erhöhter Serumlactatspiegel.

Unter den Begriff konsumierende Allgemeinerkrankungen, zu denen auch die obengenannten metastasierenden Carcinome zu zählen sind, kann man auch die von OLIVA (25) angeführte Leukämie stellen.

Die häufigste Ursache der Lactatazidose ist die Hypoxie, zu der es zum Beispiel in der Folge eines Kreislaufschocks unterschiedlichster Genese kommen kann (8). Auch kann die Leber, sonst das Sammelbecken des produzierten Lactats, nun, unter den Bedingungen der Hypoxie, selbst zum Produzenten pathologischer Lactatmengen werden.

Unter aeroben Bedingungen wird das in der Glykolyse entstandene Pyruvat in den Citronensäurecyclus eingeschleust, der in funktionellem Zusammenhang zur Atmungskette steht. Dem entspricht die räumliche Lage beider energieliefernder Prozesse in den Mitochondrien. Der Citronensäurecyclus bildet einen großen Teil des reduzierten Coenzyms (NADH), der in der Atmungskette durch die verschiedenen Enzyme der biologischen Oxydation und schließlich den Sauerstoff der Atemluft wieder oxidiert wird.

Unter anaeroben Bedingungen jedoch wird Pyruvat mit Hilfe der Lactatdehydrogenase durch  $\text{NADH}_2$  zu Lactat hydriert, d.h. es kommt zur Lactatazidose bei  $\text{O}_2$ -Mangel. Eine weitere Er-

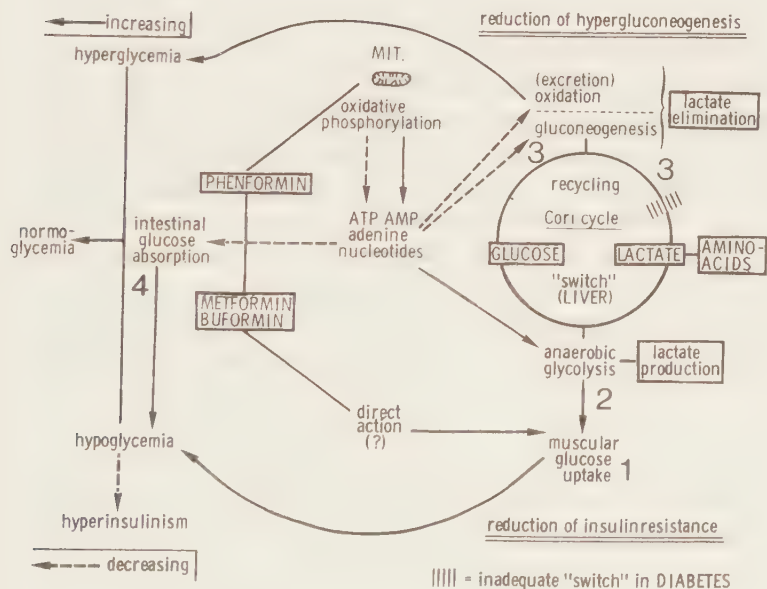
klärung eines Lactatanstieges besteht in der möglichen Hemmung des Citronensäurecyclus und/oder der Atmungskette, d.h. der aeroben Glycolyse.

Es gibt Hinweise darauf, daß die Biguanide zur Hemmung der aeroben Glycolyse führen (33). Es wurde die Hemmung der Succinoxidase = Succinatdehydrogenase oder beides vermutet (34, 41). LYNGSOE et al. (17) fanden einen erhöhten Lactatspiegel bei einer Gruppe von Versuchspersonen, die sich nach dreitägiger Ernährung mit normaler Kost einer Hungerperiode unterzog. In dieser Zeit wurde die Gruppe mit Phenformin behandelt. Eine Kontrollgruppe unterwarf sich den gleichen experimentellen Bedingungen, erhielt jedoch kein Phenformin. Bei der ersten Gruppe war nach dreitägiger Phenforminmedikation und normaler Diät im Vergleich zur zweiten Gruppe der arterielle Lactatspiegel deutlich höher. Nach der von beiden Versuchsgruppen durchgeführten Hungerperiode war in der Höhe des Lactatspiegels kein signifikanter Unterschied festzustellen, es fanden sich lediglich individuelle Unterschiede innerhalb der mit Phenformin behandelten Gruppe. Nach i.v.-Gabe von Glucose fiel der Lactatspiegel der Kontrollgruppe deutlich ab, wogegen die Phenformin-behandelte Gruppe einen weiterhin unveränderten, erhöhten Lactatspiegel zeigte. Die Autoren vermuteten als Ursache des unveränderten Lactatspiegels entweder eine Hemmung des Lactatabbaus oder eine verstärkte Umwandlung von Glucose in Lactat.

SEARLE u. Mitarb. (29) fanden bei ihren Untersuchungen eine erhöhte Glucoseumsatzrate unter Phenformin, von der die Autoren vermuteten, daß sie bedingt sei durch Glycolyse oder Gluconeogenese stimulierende Mechanismen in der Leber, eingeschlossen eine direkte Wirkung von Phenformin auf die Leber. In dieser verstärkten Umsatzrate, verbunden mit konstanten Blutglucosespiegeln, sahen die Untersucher den Beweis für die erhöhte extrahepatische Glucoseaufnahme. Diese Ergebnisse wurden nach Gabe therapeutischer Dosen erreicht.

LOSERT et al. (10) führten an Ratten und Meerschweinchen weitere Versuche durch. Sie erbrachten den Nachweis, daß Biguanide in hypoglykämisch wirkenden Dosen zur Hemmung der Gluconeogenese und Steigerung des anaeroben Glucosestoffwechsels in der Körperperipherie führen, dieses wurde als Folge einer Zellatmungsstörung angesehen.

In der von HERMANN (13) übernommenen graphischen Darstellung lassen sich die möglichen blutzuckersenkenden Wirkmechanismen der Biguanide im Stoffwechsel erklären.



HERMANN nennt dabei a) die vermehrte Glucoseaufnahme in die Muskulatur, b) die Zunahme der anaeroben Glycolyse, c) die verminderte Gluconeogenese und d) die herabgesetzte Glucoseaufnahme aus dem Darm. Der Autor weist darauf hin, daß einige dieser Mechanismen möglicherweise durch einen Einfluß auf die oxidative Phosphorylierung und die Adinnucleotide entstehen. Er läßt aber die direkte Einwirkung auf die Glucoseaufnahme durch die Muskulatur nicht außer acht.

Der beim Gesunden vorhandene „Schaltmechanismus“, der dafür sorgt, daß angesammeltes Lactat über den Cori-Cyclus in Glucose verwandelt wird, scheint bei Diabetikern nicht mehr funktionstüchtig zu sein. Beim Gesunden wird die durch die mangelnde intestinale Glucoseresorption entstandene Hypoglykämie durch die im Gefolge der verstärkten Gluconeogenese auftretende Hyperglykämie kompensiert. Das Resultat ist die Normoglykämie. Dieser fehlende Kompensationsmechanismus führt beim Diabetiker zur Hypoglykämie. Die Wirkung der Biguanide auf die Leber erzeugt eine herabgesetzte Gluconeogenese, die in der Peripherie von einer verminderten Insulinresistenz begleitet wird. Der Autor schließt eine spezifische Wirkung von Phenformin auf die Mitochondrien und eine insulinähnliche Wirkung von Buformin und Metformin in der Peripherie nicht aus.

Auch die Lactatazidose bei Schockzuständen ist möglicherweise nicht nur auf Gewebshypoxie zurückzuführen. MELA et al. (21) untersuchten Rattenlebermitochondrien nach hämorrhagischem und Endotoxinschock. Sie fanden dabei vier charakteristische Veränderungen nach beiden Schockformen:

- 1) Hemmung der Mitochondrien-ATPase-Aktivität,
- 2) Entkopplung der Atmung,
- 3) Hemmung der von ADP aktivierten Atmung in Gegenwart von Succinat, Glutamat-Malat oder  $\alpha$ -Ketoglutarat,
- 4) Hemmung der ADP-Utilisation.

Die genannten Befunde unterschieden sich lediglich in ihrer

### Abhängigkeit von der Dauer des Schockzustandes.

Die Lockerung der Kopplung von Atmung und Phosphorilierung konnten THIMME et al. (36) nachweisen. Es wurde bei Versuchen in vivo und in vitro der Sauerstoffverbrauch von Rattenlebermitochondrien in Gegenwart und bei Fehlen von ADP bestimmt.

Die Autoren ermittelten bei Zugabe von Toxinen in vitro eine dosisabhängige, signifikante Abnahme des Sauerstoffverbrauches in Gegenwart von ADP und eine signifikante Zunahme des Sauerstoffverbrauches bei Fehlen von ADP. Die sich daraus ergebende Verminderung des Quotienten zeigte die Lockerung von Atmung und Phosphorilierung an.

Auch die in vivo-Untersuchungen ergaben eine Zunahme des Sauerstoffverbrauches der Mitochondrien beim Fehlen von ADP. Obgleich diese Zunahme nicht in dem bei den in vitro-Untersuchungen ermittelten Ausmaß auftrat, konnte auch hier die obengenannte Lockerung festgestellt werden. Als Substrat wurden bei den in vitro-Untersuchungen Succinat und Glutaminat genommen, Substrat der in vivo-Untersuchungen war Succinat.

Sowohl Biguanide als auch Toxine greifen also in Basismechanismen der Energieversorgung ein. Es ergeben sich erste Anhaltspunkte dafür, daß die Ähnlichkeit des klinischen Bildes auf diese Weise ihre Erklärung findet.

Über die Bedingungen, unter denen eine Lactatazidose unserer Patienten entstand, können exakte Angaben bislang nicht gemacht werden. Es fällt jedoch auf, daß bei allen Patienten zum Zeitpunkt des Beginns der Erkrankung zusätzliche Funktionsstörungen bestanden.

In der Literatur bestehen unterschiedliche Angaben über die Dauer der Biguanidapplikation und den Zeitpunkt des Auftretens der Lactatazidose. BENGTSSON et al. (1) berichten über Biguanideinnahmen, die von weniger als einem halben Jahr bis zu fünf Jahren reichen. COHEN u. Mitarb. (6) hingegen

berichten von zwei Fällen, bei denen es nach achttägiger Biguanidtherapie und nach einmaliger exzessiver Biguanideinnahme zu Lactatazidosen kam. Bei der Durchsicht der Literatur finden wir bei mehreren Autoren differierende Angaben, die von wenigen Tagen bis zu mehreren Jahren reichen (2, 9, 10, 15, 19). Auch die von uns beschriebenen Patienten hatten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme unterschiedliche Zeiträume der Biguanidtherapie hinter sich, wobei die Dauer der Therapie sich aber immer über Jahre erstreckt hatte. Im Gegensatz zu CHEN können wir also feststellen, daß die betriebene Biguanidtherapie offensichtlich ohne vom Patienten bemerkte Komplikationen verlaufen ist.

Betrachten wir die eingeschränkte Nierenfunktion der Patienten, so wäre es durchaus denkbar, daß es zur Kumulation der in therapeutischer Dosis verabreichten Biguanide kommt. Buformin und Metformin werden beim Menschen unverändert über die Nieren ausgeschieden, Phenformin hingegen wird zum Teil zum p-Hydroxyphenformin umgewandelt. Bei erfolgter Kumulation würden toxische Dosen erreicht, die möglicherweise die von LOSERT (18) beschriebenen Stoffwechseleränderungen hervorrufen können. Als gravierendstes Beispiel für die Funktionseinschränkung der Nieren sei Patient 3 genannt, dessen jahrelang betriebener Phenacetinabusus möglicherweise zur postmortal bestätigten Nephrocalcinose geführt hatte. Auch in der Literatur finden wir wiederholt Hinweise auf vorher bestehende Nierenfunktionsstörungen. TRANQUADA et al. (39) berichten von Patienten mit chronischer Pyelonephritis und diabetischer Nephropathie, die unter Phenforminmedikation eine Lactatazidose bekamen. Weitere Beispiele chronischer Nierenschädigungen werden bei einer Reihe von Autoren angegeben (1, 4, 5, 19). Bei der Durchsicht der Literatur finden wir insgesamt 46 Fälle von Niereninsuffizienz.

SÖLING (32) wies darauf hin, daß auch eine Kumulation der Biguanide in der Leber denkbar sei. Im Gegensatz zu den Berichten über die Häufigkeit von Nierenfunktionsstörungen

finden wir in der Literatur eine geringere Anzahl von Lebererkrankungen der betroffenen Patienten. Insgesamt wurde von 7 Fällen berichtet.

Nicht übersehen werden dürfen die bakteriellen Infektionen (Harnwegsinfekte, eitrige Bronchitis, Pneumonie), die bei einem Teil unserer Patienten bestanden. Bei allein vier unserer Patienten konnte ein Harnwegsinfekt diagnostiziert werden, bei einem dieser Patienten wurden zusätzlich Colibakterien im Trachealsekret nachgewiesen. Ein Patient litt an einer eitrigen Bronchitis, ein weiterer hatte eine rechtsseitige basale Bronchopneumonie. Eine nekrotisierende Entzündung von Larynx, Trachea, Jejunum und Ileum mit massiven Nekrosen des Pankreas und seines umgebenden Fettgewebes wurden bei einem anderen Patienten gefunden. Kein Infektionsnachweis konnte lediglich bei zwei Patienten erbracht werden. Auch in der Literatur ist die Zahl der beschriebenen Infektionen nicht unerheblich, so konnten immerhin 18 an Infektionen erkrankte Patienten gefunden werden. Diese Infektionen mögen zusätzliche Faktoren gewesen sein oder vielleicht auslösendes Moment zur Entwicklung der Lactatazidose. Es wären dabei mehrere Wege denkbar.

Zum einen ist es gut vorstellbar, daß durch die Addition der beiden angenommenen Wirkmechanismen von Toxinen und Biguaniden die Stoffwechselentgleisung erfolgte.

Zum anderen wäre die Möglichkeit zu diskutieren, daß der bis dahin stabile Diabetes mellitus entgleiste und somit der „unnormale“ Zustand herbeigeführt wurde, in dem der Organismus nicht mehr adäquat auf die Biguanidtherapie reagierte. Für diese Theorie sprechen die Ergebnisse von WALKER u. Mitarb. (40), die drei Versuchsgruppen körperlicher Belastung aussetzten. Von Interesse ist dabei die Gruppe der mit Phenformin behandelten Diabetiker. Es gab hierbei zwei verschiedene Reaktionsweisen auf die Belastungen. Die nicht-stabilen Diabetiker reagierten - bis auf einen Fall - mit einer deutlichen Abnahme der Alkalireserve. Die stabilen Diabetiker hat-

ten einen Abfall der Alkalireserve, der nur geringgradig gravierender war als der gesunder oder Insulin-behandelter Versuchsteilnehmer.

Weiterhin wäre zu bedenken, daß ausschließlich die Toxine für das Krankheitsbild verantwortlich zu machen sind. Das scheint jedoch im Hinblick auf die anderen, nicht an einer bakteriellen Infektion erkrankten Patienten weniger wahrscheinlich.

Der Einfluß der Biguanide auf milchsäureproduzierende Prozesse durch Förderung der anaeroben Glykolyse und Hemmung der oxydativen Phosphorylierung kann nicht bestritten werden. Als Beispiel dafür mag die Fallbeschreibung von COHEN (6) dienen. Ein siebzehnjähriger, gesunder Mann war nach Einnahme einer toxischen Biguaniddosis (Pheniformin) an einer irreversiblen, tödlich endenden Lactatazidose erkrankt. Diese Wirkung läßt auch die Annahme zu, daß Herztätigkeit und Bewußtsein als oxidationsabhängige Prozesse - zumindest bei Vorhandensein anderer, die Lactatazidose begünstigender Faktoren - gestört werden können. Herzinsuffizienzen wurden im Zusammenhang mit der Lactatazidose nach Biguanidtherapie in der Literatur 11-mal beschrieben, von Bewußtseinsstörungen wurde 40-mal berichtet.

Zusammenfassend müssen wir hier folgende Feststellung machen: Biguanide sind potentiell toxische Substanzen. Das Auftreten schwerer Komplikationen wie der Lactatazidose wird durch andere Erkrankungen (Niereninsuffizienz, Infektionen u.ä.) begünstigt.

Die Therapie der Lactatazidose und ihrer klinischen Symptome muß der Vielseitigkeit dieses Krankheitsbildes Rechnung tragen. Zunächst muß die weitere Verwendung der Biguanide - als möglich auslösende Noxe - unterbleiben. Die Azidose erfordert die Gabe von Bicarbonat, begleitende Elektrolystörungen müssen ebenfalls ausgeglichen werden.

Unsere Therapie bestand in der Gabe von Insulin und Glucose, von Bicarbonat, das zum Teil auch der Häm- oder Peritonealdialyse zugesetzt war, von Antibiotika und Katecholaminen.

Weiterhin wurden Blut oder Plasmaexpander eingesetzt, und eine Schweineleberperfusion wurde versucht. Ein Teil der Patienten mußte intubiert und beatmet werden. Im nachfolgenden Schema ist die angewandte Therapie zur besseren Übersicht dargestellt.

| Anzahl der Patienten | 1  | 2  | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 | 8 | 9 |
|----------------------|----|----|---|---|----|---|---|---|---|
| Glucose              | +  | +  | + | + | +  | + | + | + | + |
| Insulin              |    |    |   |   |    |   |   |   |   |
| Na-Bicarb.           | +  | +  |   | + | +  | + | + | + | + |
| Dialyse              | P* | H* | H | H | S* | H | P |   |   |
| Antibiot.            | +  | +  | + | + | +  | + | + | + |   |
| Katechol.            | +  | +  |   |   | +  |   | + |   |   |
| Blut                 |    | +  |   |   |    |   |   |   |   |
| Plasmaexp.           |    | +  | + |   |    |   |   |   |   |
| Int., Beatm.         | +  | +  | + |   | +  | + | + |   |   |

Anmerkung:

P\* = Peritonealdialyse

H\* = Hämodialyse

S\* = Schweineleberperfusion

Der Einsatz von Antibiotika wird in diesen Fällen nicht nur durch nachgewiesene Infektionen gerechtfertigt. Vielmehr haben wir Antibiotika immer gegeben, weil wegen der großen Ähnlichkeit der Krankheitsbilder eine Infektion als prinzipiell behandelbare Komponente nicht ausgeschlossen werden kann. Ausgehend von dem Gedanken, daß eine Infektion eine additive Wirkung bei der Entstehung der Lactatazidose haben kann, sollten bestehende Infekte in jedem Falle beseitigt

und hinzukommende unter allen Umständen vermieden werden.

Katecholamine waren nicht nur bei einigen unserer Patienten erforderlich, als Teil der notwendigen Therapie werden sie auch in der Literatur beschrieben (10). Angaben über den Katecholamineinsatz finden wir in der Literatur insgesamt 16-mal.

Einen wichtigen Punkt in der Therapie stellt die Dialyse in Form von Hämö- oder Peritonealdialyse dar. Sie erfüllt zwei wichtige Aufgaben. Zum einen die Entfernung von Phenformin (3, 23), zum anderen ist sie ein wichtiger und gangbarer Weg zur Alkalisierung (3). HAYAT (12) berichtet von zwei Fällen, in denen mit einer Peritonealdialyse mit Acetatzusatz gute Ergebnisse erzielt worden waren. Das Acetat fungiert dabei als Acceptor des freien Wasserstoffs. Weiterhin wurde durch Umwandlung des Acetats in Bicarbonat das Säure-Basen-Gleichgewicht wieder hergestellt. Wir finden bislang in der Literatur Angaben über 19 durchgeführten Dialysen im Rahmen dieser Erkrankung.

Das früher als Mittel der Wahl vorgeschlagene Methylenblau, das als Wasserstoffionenacceptor fungiert, wurde auch von MIROUZE u. Mitarb. (23) erprobt. Über den Erfolg war allerdings wegen verschiedener, therapeutisch angewandter Mittel keine eindeutige Aussage zu machen.

Die Literaturdurchsicht zeitigt unterschiedliche Ergebnisse der einzelnen zur Therapie eingesetzten Mittel. JOHNSON und WATERHOUSE (15) beschreiben eine weitgehend therapieresistente Lactatazidose. Zwar war nach Bicarbonattherapie der pH-Wert in den Normbereich zurückgekehrt, die Lactatwerte blieben jedoch hoch. Es wurden nun unter der Vorstellung, die Lactatutilisation zu bessern, Glucose und Insulin gegeben, woraufhin der Lactatspiegel Normwerte erreichte.

Folgende therapeutische Maßnahmen sollten bei der Bekämpfung der Lactatazidose nach Biguanidtherapie vollzogen werden:

- a) Insulin und Glucose
- b) Bicarbonatgabe
- c) Häm- oder Peritonealdialyse
- d) Antibiotika
- e) evtl. Katecholamine

ISRAEL M. H. S. S. C. 6  
LACTATAZIDOSE NACH BIGUANIDTHERAPIE

Im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin wurden bis Mitte 1975 neun Patienten behandelt, die wegen einer Lactatazidose auf die medizinische Intensivstation verlegt worden waren. Ein unterschiedlich lange bestehender Diabetes mellitus war unter anderem mit Biguaniden behandelt worden.

Nach dem Auftreten von Prodromi waren die Patienten in ein schweres Krankheitsbild geraten. Es war gekennzeichnet durch teilweise Hypotonien, ansteigenden ZVD, Tachycardie, Hyperventilation und Bewußtseinsstörungen. Laborchemisch konnte bei sieben Patienten eine Azidose nachgewiesen werden, zwei hatten nur ein herabgesetztes Standardbicarbonat und einen verminderten  $pCO_2$ .

Alle Patienten hatten ein über der Norm liegendes Lactat. Nierenfunktionsstörungen fanden sich bei dem überwiegenden Teil der Patienten, weiterhin waren Infektionen vorhanden.

Die Therapie bestand in der Gabe von Glucose und Insulin, Natrium-Bicarbonat, Peritoneal- oder Hämodialysen, Antibiotika, Katecholaminen und Blut oder Plasmaexpandern. In einem Fall wurde eine Schweineleberperfusion durchgeführt.

Nach Darstellung der Patienten und des Krankheitsbildes der Lactatazidose nach Biguanidtherapie wurde die Lactatazidose bei bedrohlichen Infektionen beschrieben und Ähnlichkeiten zwischen beiden Krankheitsbildern aufgezeigt. In diesem Zusammenhang wurden weitere Grundkrankheiten genannt, in deren Folge es zu einer Lactatazidose kommen kann.

Nach Darstellung der biochemischen Abläufe, die zur Bildung eines erhöhten Lactatspiegels im Organismus führen, wurde die Pathogenese der Lactatazidose nach Biguanidtherapie, soweit sie zum jetzigen Zeitpunkt bekannt ist, beschrieben.

Die therapeutischen Gesichtspunkte bildeten den Schluß dieser Arbeit. Dabei wurde sowohl die im Klinikum Steglitz eingeschlagene Therapie genannt, als auch über in der Literatur vorhandene Therapievorschläge berichtet. Es kristallisierte sich ein Therapieschema heraus, das die Verabreichung von Glucose und Insulin, Bicarbonat, Dialysen, Antibiotika, Katecholaminen und Plasmaexpandern beinhaltete.

Die nicht abreiende Kette von Beobachtungen von Patienten, die wegen fehlerhafter Anwendung von Biguaniden bei Kontraindikationen in sehr bedrohliche Situationen geraten, rechtfertigt es, erneut und nachdrücklich auf die potentielle Toxizität dieser Stoffgruppe hinzuweisen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- =====
1. BENGTSSON, K., B. KARLBERG, S. LINDGREN:  
Lactic Acidosis in Phenformin-Treated  
Diabetics. A Clinical and Laboratory Study.  
Acta med.scand. Vol. 191, 203-208 (1972)
  2. BERNIER, G.M., M. MILLER, Ch.S. SPRINGATE:  
Lactic Acidosis and Phenformin Hydrochloride.  
JAMA Vol. 184, 43 (1963)
  3. BOURDAIS, A.:  
L' epuration extrarenale dans les acidoses  
lactiques des diabetiques traites par la  
phenformine.  
La Nouvelle Presse medicale (Mai 73)  
2, n° 19, 1273
  4. BRYANT, St., P. C. BARTLEY:  
Phenformin- Induced Lactic Acidosis in  
Diabetes Mellitus.  
Med. J. Aust., 1972. 1: 1041-1044
  5. CLEAVER, Th., R. CARETTA:  
Lactic Acidosis with Phenformin Therapy.  
Calif. Med. 117: 14-19 (Jul. 1972)
  6. COHEN, R.D., J. D. WARD, A.J.S. BRAIN, C.R. MURRAY,  
T.M. SAVEGE, R.A. ILES:  
The Relation between Phenformin Therapy and  
Lactic Acidosis.  
Diabetologia 9, 43-49 (1973)
  7. DAUGHADAY, W.H., R.J. LIPICKY, D.C. RASINSKI:  
Lactic Acidosis as a Cause of Nonketotic  
Acidosis in Diabetic Patients.  
The New England Journal of Medicine  
(Nov. 1962) 1010-1014
  8. DISSMANN, W., W. THIMME:  
Die Milchsäureacidose.  
Der Internist 10, 408-411 (1969)
  9. EWY, G.A., R.C. PABICO, J.F. MAHER, D.H. MINTZ:  
Lactate Acidosis Associated with Phenformin  
Therapy and Localized Tissue Hypoxia.  
Annals of Internal Medicine Vol. 59, No. 6  
(Dec. 1963)

10. GOTTLIEB, A., J. DUBERSTEIN, A. GELLER:  
Phenformin Acidosis.  
The New England Journal of Medicine  
Vol. 267, No. 16, 806 (1962)
11. GRUNST, J., H. DOBBELSTEIN, W. BRINKMANN, H. EDEL:  
Laktatazidose nach Phenylaethylbiguanid  
(Phenformin).  
Münch.med.Wschr. 114, Nr. 44, 1942-1945 (1972)
12. HAYAT, J.C.:  
Le traitement de l' acidose lactiques chez le  
diabétique par la dialyse péritonéale à l'  
acétate de sodium.  
La Nouvelle Presse medic. (Jan. 1973)  
2, n° 4, 246
13. HERMANN, L.S.:  
Biguanides and Lactate Metabolism: A Review.  
Danish Medical Bulletin. Vol. 20, No. 3, 65  
(1973)
14. JOHNSON, H.K., Ch. WATERHOUSE:  
Relationship of Alcohol and Hyperlactat emia  
in Diabetic Subjects Treated with Phenformin.  
Am. J. of Med. Vol. 45, 98-104 (1968)
15. JOHNSON, H.K., Ch. WATERHOUSE:  
Lactic Acidosis and Phenformin.  
Arch. Intern. Med. Vol. 122, 367-370 (1968)
16. LEBACQ, E.G., A. TIRZMALIS:  
Metformin and Lactic Acidosis.  
The Lancet, Feb. 5, 314-315 (1972)
17. LINGSOE, J., V. BITSCH, J. TRAP-JENSEN:  
Influence of Phenformin on Fat and Lactate  
Metabolism and Insulin Production in Starved  
Normal Subjects.  
Metabolism. Vol. 21, No. 3 (March 1972)
18. LOSERT, W., E. SCHILLINGER, W. KRAAZ, O. LOGE, P. JAHN:  
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkungs-  
weise der Biguanide. 1. Mitteilung: Problem-  
stellung - Versuche mit hypoglykämisch wirkenden  
Biguaniddosen.  
Arzneim.-Forsch. 22, 1157-1169 (1972)
19. MacGREGOR, G.A., P.A. POOLE-WILSON, N.F. JONES:  
Phenformin and Metabolic Acidosis.  
The Lancet, Jan. 8, 69 (1972)

20. MEHNERT, H.:  
Mode of Action of Blood Glucose Lowering  
Biguanides: Clinical Aspects.  
Acta diabet. lat. 6, (suppl. 1), 678 (1969)
21. MELA, L., L.V. BACALZO, L.D. MILLER:  
Defective oxidative metabolism of rat liver  
mitochondria in hemorrhagic and endotoxin shock.  
Am. J. Phys. 220, 571 (1971)
22. MEYER, W.:  
Klinik, Pathogenese und Therapie des Schock-  
zustands bei Sepsis durch gramnegative Erreger.  
Schweiz.Med.Wschr. 96, 137-143 (5.Feb. 1966)
23. MIROUZE, J., Ch. MION, Ch. JULLIEN, J.-J. BERAUD:  
Acidose lactique chez les diabetiques traites  
par la Phenformine.  
Le Diabete, Tome 20, n° 1, Jan-Mars 72  
(pp. 33-37)
24. OBERDISSE, K., H. DAWEKE, G. MICHAEL:  
Biguanid Symposium.  
Thieme Verlag 1968
25. OLIVA, P.B.:  
Lactic Acidosis.  
The Am. J. of Med., Vol. 48, 209 (1970)
26. OLSON, R.E.:  
"Excess Lactate" and Anaerobiosis.  
Annals of Int. Med., Vol. 59, 960 (1963)
27. ROSENBERG, J.C., B.F. RUSH:  
Blood Lactic Acid Levels in Irreversible  
Hemorrhagic and leth Endotoxin Shock.  
Surg.Gynec.Obstet. 126, 1247-1250 (June 1968)
28. SCHUMACHER, H.:  
Das Verhalten der Blutmilchsäure bei Leber-  
kranken.  
Klin. Wschr. 7. Jahrg., 37, 1733
29. SEARLE, G.L., S. SCHILLING, D. PORTE, J. BARBACCIA,  
J. DE GRAZIA, R.R. CAVALIERI:  
Body Glucose Kinetics in Nondiabetic Human  
Subjects after Phenethylbiguanide.  
Diabetes, Vol. 15, No. 3, 173 (1966)
30. SHIRRIFFS, G.G., P.D. BEWSHER:  
Hypothermia, Abdominal Pain, and Lactic  
Acidosis in Phenformin-treated Diabetic.  
Brit. Med. Journal, 3, 506 (1970)

31. SNELL, A.M., G.M. ROTH:  
The Lactic Acid of the Blood in Hepatic Disease.  
J. Clin. Invest. 957-971 (1932)
32. SÖLING, H.-D.:  
The Effects of Blood Glucose Lowering Biguanides  
on Liver Metabolism.  
Acta diabet. lat. 6, (suppl. 1), 656 (1969)
33. STEINER, D.F., R.H. WILLIAMS:  
Actions of phenethylbiguanide and related compounds.  
Diabetes 8: 154-157 (1959)
34. STEINER, D.F., R.H. WILLIAMS:  
Effects of biguanide compounds upon respiratory  
enzymes.  
Clin. Research 6: 55, (1958)
35. STROHMEYER, G., W. DÖLLE, H. SAUER:  
Milchsäureacidose mit Excesslactat bei Diabetes  
mellitus.  
Dtsch.med.Wschr. 90. Jg. (Dez. 1965) 2238
36. THIMME, W., W. DISSMANN, H.-J. BUSCHMANN, J. DAUGS,  
R. EISELE, B. RAMDOHR:  
Pathophysiologie des Kreislaufes und der Atmung  
bei bedrohlichen Infektionen (septischer Schock).  
Klin. Wschr. 50, 674-688 (1972)
37. TILLING, W., G. STEIN:  
Lactatacidose.  
Dtsch.med. Wschr. 95. Jg., 2336 (1970)
38. TRANQUADA, R.E., W.J. GRANT, Ch. R. PETERSON:  
Lactic Acidosis.  
Arch.Intern.Med., Vol. 117, 192 (1966)
39. TRANQUADA, R.E., S. BERNSTEIN, H.E. MARTIN:  
Irreversible Lactic Acidosis Associated with  
Phenformin Therapy.  
JAMA, April 6, Vol. 184, No. 1, 37 (1963)
40. WALKER, R.S., A.L. LINTON, W.S.T. THOMSON:  
Mode of Action and Side-Effects of Phenformin  
Hydrochloride.  
Brit.Med.Jour. (Nov. 26) 1567-1569 (1960)
41. WICK, A.N., E.R. LARSON, G.S. SERIF:  
Site of action of phenethylbiguanide, hypo-  
glycemic compound.  
J. Biol. Chem. 233: 296-298 (1958)
42. YOUNG, J.M., L.P. ARMANINO:  
Lactic Acidosis an Phenformin Intoxication.  
Calif. Med. (Sept. 1965) 103, 3, 198-202



An dieser Stelle möchte ich Herrn  
Professor Dr.med. W. Th i m m e  
für die Überlassung des Themas  
sowie für laufende Beratung und  
Betreuung sehr herzlich danken.



## LEBENS LAUF

Am 26. Juni 1947 wurde ich als Tochter des Arno A m f t und seiner Ehefrau Helga, geb. Vierath, in München geboren.

Ostern 1953 wurde ich in Melle/Niedersachsen eingeschult und wurde 1957 nach einem Ortswechsel meiner Familie Schülerin des Staatlich-Neusprachlichen Mädchengymnasiums, der Königin-Mathilde-Schule, in Herford/Westfalen. Im Februar 1966 beendete ich dort meine Schulzeit mit dem Abitur.

Nach einer halbjährigen Wartezeit, in der ich als Sprechstundenhilfe arbeitete, erhielt ich zum Wintersemester 1966 die Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin.

Dort bestand ich im September 1967 die naturwissenschaftliche Vorprüfung mit der Note gut, die ärztliche Vorprüfung legte ich im Oktober 1969 ebenfalls mit der Note gut ab.

Während der klinischen Semester begann ich in der Medizinischen Klinik des Klinikums Steglitz unter der Leitung von Herrn Professor Thimme mit den ersten Auswertungen der Patientendaten zu meiner Dissertation. Im Februar 1973 bestand ich an der Freien Universität die ärztliche Prüfung mit dem Urteil gut.

Nachdem ich ein Jahr am Kreiskrankenhaus Herford als Medizinalassistentin in der chirurgischen und anästhesiologischen Abteilung gearbeitet hatte, kehrte ich nach Berlin zurück und leistete meine Medizinalassistentenzeit in der inneren Medizin im Städtischen Krankenhaus Steglitz ab. In dieser Zeit nahm ich die Weiterarbeit an meiner Dissertation wieder auf.

Seit dem 1. Juli 1974 arbeite ich als Vollassistentin in der chirurgischen Abteilung des Rittberg-Krankenhauses unter der Leitung von Herrn Chefarzt Dr. Männel.





